

Aus dem Forschungslaboratorium
der Neurologischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. H. E. Kaeser

**Liquoruntersuchungen an Gesunden
und Multiple-Sklerose-Kranken**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
FRANZ ARNOLD
—
von Kulmerau (LU)

1965

~~1968~~

Druck Schwabe & Co.
Basel

Aus dem Forschungslaboratorium
der Neurologischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. H. E. Kaeser

**Liquoruntersuchungen an Gesunden
und Multiple-Sklerose-Kranken**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
FRANZ ARNOLD
von Kulmerau (LU)

1966

Druck Schwabe & Co.

Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf
Antrag von Prof. Dr. H. E. KAESER

Tag der Promotion: 22. Dezember 1965



Sonderdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
96. Jahrgang 1966, Nr. 34, Seite 1089-1103

Gewidmet meiner lieben Mutter

Von verschiedenen Autoren [2, 8], vor allem aus skandinavischen Ländern, wurden bei Liquoruntersuchungen an Normalkollektiven bei gesunden Frauen niedrigere Liquorproteinwerte als bei gesunden Männern festgestellt. RIEDER und WÜTHRICH [18, 22] fanden unter Patientinnen mit Multipler Sklerose (MS) eine erheblich größere Anzahl mit normalem Liquoreiweißgehalt als unter Männern mit der gleichen Krankheit, und EPSTEIN [4] und KOPP [9] sahen bei Frauen auch bei anderen Leiden ein normaleres Verhalten dieser Werte. Während Geschlechtsunterschiede bei der MS [1, 5, 6, 11, 14, 18, 20, 22] und bei anderen Krankheiten [4, 9, 18, 22] verschiedentlich hervorgehoben worden sind, scheint eine solche Differenz bei Normalen [18] noch nicht im gleichen Maße gesichert zu sein. Eine Altersabhängigkeit der Liquoreiweißwerte [10, 12, 18] gilt als fraglich, und für das Gesamtprotein des Liquors werden die Grenzen des Normalbereichs sehr unterschiedlich angegeben [2, 4, 8, 18, 21], wobei vor allem gewisse nordische Autoren [8] durch besonders hohe Normalwerte hervorstechen. Wir selbst haben durch die Untersuchung eines neuen Probandengutes versucht, diese Frage weiter abzuklären, und legen im folgenden die Ergebnisse vor.

Methoden

Die Beurteilung des Liquors erfolgte nach den üblichen vier Kriterien: Totalprotein, Pandy-Test, Zell-

zahl und Kolloidkurve. Das Eiweiß wurde nach der Kupfer-Folin-Methode, modifiziert nach RIEDER [15, 16, 17], bestimmt. Bei dieser Methode wird das Protein des Liquors zuerst im Sinne einer Biuretreaktion mit Cu-Ionen komplexiert, worauf dieses komplex gebundene Cu farblose Phosphormolybdänsäure zu einer blau gefärbten Molybdänverbindung reduziert.

Inzwischen ist diese Methode von RIEDER [19] weiter verbessert worden, so daß die kompliziertere Trennung des Liquorproteins von reduzierenden Begleitstoffen durch eine einfache Doppelbestimmung umgangen werden kann. Hierzu wird die angeführte Methode einmal mit und ein zweites Mal ohne Cu durchgeführt. Da das Liquorprotein nur in komplexer Bindung mit Cu reduzieren kann, muß eine Reduktion, die trotz Fehlen von Cu auftritt, auf andere reduzierende Stoffe als Eiweiß zurückgeführt werden. Ob und in welchem Ausmaß eiweißfremde Stoffe an der Reduktion beteiligt waren, kann durch die Differenz der beiden Reaktionen errechnet werden.

Diese neue Modifikation der Cu-Folin-Methode [19] hat gezeigt, daß der wahre Eiweißwert um etwa 2–3 mg % tiefer liegt, als durch die bisher übliche Direktbestimmung angezeigt wurde. Die gleichzeitig neu erstellten Eichkurven ergaben aber, daß die früher abgelesenen Extinktionen etwas zu hoch angesetzt waren; wenn nun beide Verschiebungen miteinander verrechnet werden, bleibt das Endergebnis in mg % (jetzt ausgedrückt als reines Protein, exklusive den kleinen aber regelmäßigen Begleitstoffanteil) praktisch fast gleich wie früher.

Die übrigen drei Liquorkriterien wurden mit den allgemein üblichen Laboratoriumsmethoden [13] bestimmt, wobei die Kolloidkurven mit Hilfe der Normomastixreaktion gewonnen wurden.

Patientengut

Aus rund 1500 Probanden, die in den Jahren 1962 bis 1965 an der Neurologischen Universitätsklinik Basel zur Beobachtung und zur Liquorpunktion gelangten, ließen sich insgesamt 103 Gesunde (44 Männer, 59 Frauen) und 105 MS-Kranke (45 Männer, 60 Frauen) aussondern. Um besser mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen vergleichen zu können, haben wir uns

bei der Auslese und Einteilung unserer Probanden genau an die von RIEDER und WÜTHRICH [18] angewandten Kriterien gehalten.

Das Normalkollektiv (103 Probanden) teilten wir entsprechend in zwei Gruppen ein: Zur Gruppe der «sicher Normalen» (11 Männer, 24 Frauen) gehören nur solche, bei denen durch wiederholte Untersuchungen in größeren Zeitabständen eine neurologische Krankheit eindeutig ausgeschlossen werden konnte; die Gruppe der «fraglich Normalen» (33 Männer, 35 Frauen) hingegen besteht aus jenen, bei welchen zwar neurologisch nichts Krankhaftes festgestellt werden konnte, bei denen aber keine oder nur wenige Kontrolluntersuchungen vorgenommen worden sind.

Die MS-Kranken (105 Patienten) unterteilten wir in gleicher Weise in eine «sichere und wahrscheinliche» (25 Männer, 37 Frauen) und in eine «fragliche» (20 Männer, 23 Frauen) Gruppe.

Ergebnisse

A. Liquor bei Normalen

Normalbereich des lumbalen Liquorproteingehalts

Der Totalproteingehalt des lumbal entnommenen Liquors ist für sicher und fraglich Normale auf Abb. 1 graphisch dargestellt. Bei den 11 sicher gesunden Männern erreicht er den Mittelwert von 29,1 mg%, bei den 24 sicher gesunden Frauen im Mittel 26,7 mg%. Da bei dieser kleinen Differenz kein statistisch signifikanter Geschlechtsunterschied besteht, haben wir die beiden Wertgruppen vereinigt und aus den insgesamt 35 Proben mit den Grenzen $M' \pm 2s$ den folgenden Normalbereich berechnet: 19,4–35,5 mg%, praktisch also einen Bereich von 19–36 mg%. Die Gruppe der «fraglich Normalen» wurde bei der Berechnung des Normalbereichs mit Absicht weggelassen, da sich offenbar einige Diagnosen darunter befinden, die chronisch Werte an der

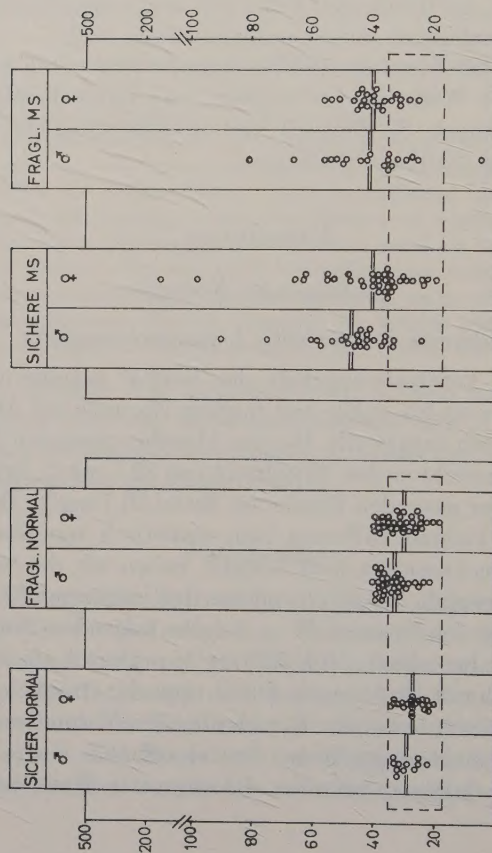


Abb. 1. Gesamteiweiß im lumbalen Liquor bei sicher und fraglich Normalen und MS-Kranken. Ordinate: mg% Gesamteiweiß (Cu-Folin-Methode), ab 100 logarithmisch aufgetragen, Umstrichelt = Normbereich. Ausgezogene Doppellinie = Durchschnittswerte des Liquorproteins der einzelnen Gruppen. Jeder Ring entspricht einem lumbalen Eiweißwert.

oberen Grenze und leicht darüber liefern und dadurch – wie Abb. 1 zeigt – die statistische Verteilung einseitig werden lassen.

Normalbereich des suboccipitalen Liquorproteingehalts

Da uns bei der Gruppe der «sicher Normalen» nur 5 suboccipitale Liquorproben (3 Männer, 2 Frauen) zur Verfügung standen und da der Proteingehalt sämtlicher 5 Liquores im Bereich der von RIEDER [18] gefundenen Grenzen lag, haben wir seine 20 Suboccipitalwerte (13 Männer, 7 Frauen) mit den unsrigen vereinigt und bei einem Total von 25 Fällen folgenden Normalbereich mit den Grenzen $M' \pm 2s$ berechnet: 14,8–32,4 mg%, praktisch also einen Bereich von 15–32 mg%.

Wir haben unsere lumbalen und suboccipitalen Normalwerte den Normalbereichen von RIEDER und WÜTHRICH [18] auf Tabelle 1 zum Vergleich gegenübergestellt und als *Gesamtmittel* die angeführten Normalbereiche berechnet: lumbal = 18–35 mg%, suboccipital = 15–32 mg%. Berücksichtigt man ferner noch die im methodischen Abschnitt diskutierten Korrekturen für nicht-proteinartige Verunreinigungen und die geringe Verschiebung der Eichkurve, so ergeben sich folgende, auf Reinprotein bezogene Normalbereiche: lumbal = 16–34 mg%, suboccipital = 13–31 mg% (vgl. RIEDER [19]).

Tabelle 1 Totalproteingehalt des Liquors bei Normalen

	lumbal		suboccipital	
	N	mg%	N	mg%
Arnold	35	19–36	5	20–29
Rieder	63	17–34	20	15–31
gesamt	98	18–35	25	16–32

Geschlechtsdifferenzen

a) *Eiweiß*. Auf Abb. 1 sind die Liquoreiweißwerte der sicher und fraglich normalen Männer und Frauen graphisch dargestellt. Es geht daraus hervor, daß zwischen den sicher gesunden Männern und Frauen im Eiweißgehalt nur ein kleiner Unterschied besteht, der statistisch nicht signifikant ist. Da die Signifikanzgrenze nur bei den fraglich Normalen - und auch dort nur knapp und auf Grund der sehr schief verteilten Männergruppe - erreicht wird, läßt sich beim Totalprotein des Liquors eine Geschlechtsdifferenz nicht mit Sicherheit nachweisen.

b) *Zellen*. Bezüglich Häufigkeitsverteilung der Zellen im lumbal gewonnenen Liquor besteht zwischen den sicher und den fraglich normalen Männern und Frauen kein Unterschied; da zudem auch das Normalkollektiv, das WÜTHRICH u. Mitarb. [22] zur Verfügung stand, die gleiche Verteilung aufweist, haben wir ihre 61 Normalen mit unseren 103 vereinigt und aus diesem Total von 164 Probanden mit den Grenzen $M' \pm 2 s$ folgenden Normalbereich berechnet:

lumbal: 0-14/3 Zellen oder 0-4,5
 Zellen/mm³

suboccipital: 0-10/3 Zellen oder 0-3,5
 Zellen/mm³

Eine Differenz in der Zellzahl zwischen Männern und Frauen läßt sich weder bei lumbal noch bei suboccipital gewonnenen Proben nachweisen.

c) *Pandy*. Die Häufigkeitsverteilung zeigt, daß der Pandy-Test bei normalen Männern häufiger positiv ausfällt als bei normalen Frauen: Bei einem lumbalen Normalbereich von 18-35 mg% für Liquorprotein zeigen von 69 Männern 5, von 96 Frauen hingegen nur 1 ein Pandy+. Falls sich auf Grund dieser kleinen Gruppe von 6 Pandy-positiven Normalen überhaupt eine Aussage machen läßt, ist darauf hinzuweisen, daß allem Anschein nach eine gewisse Geschlechtsdifferenz

feststellbar ist und daß auch bei einfach positivem Pandy-Test der betreffende Liquor nicht unbedingt pathologisch ist.

d) *Kolloidkurven*. Im ganzen Normalkollektiv figuriert keine pathologische Kolloidkurve.

Altersabhängigkeit des Liquorproteins

Auf Abb. 2a und 2b ist die Häufigkeitsverteilung des Alters im Vergleich zum Liquorprotein für die

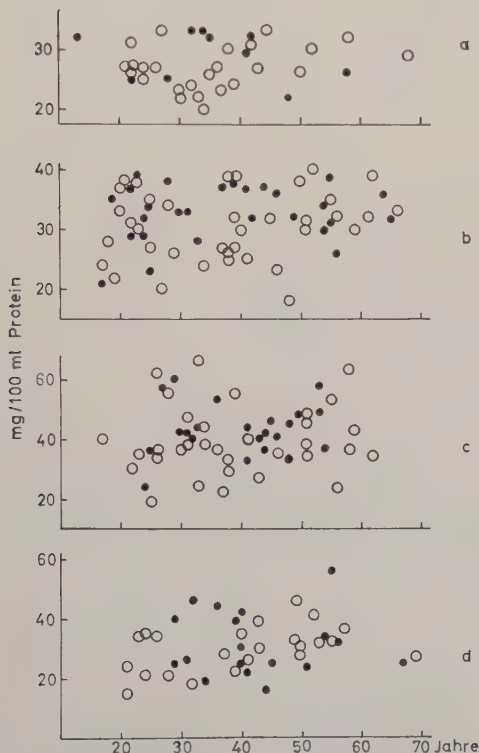


Abb. 2. Lumbale Eiweißkonzentration bei Normalen und bei MS-Kranken in Abhängigkeit vom Alter. - ● = Männer, ○ = Frauen. - a = sicher Normale, b = fraglich Normale, c = sichere MS, d = fragliche MS.

sicher und fraglich Normalen graphisch dargestellt. Es läßt sich auf Grund dieser Verteilung, die mit Ausnahme von wenigen Extremwerten sehr gleichmäßig ist, keine Abhängigkeit des Eiweißwerts vom Alter feststellen.

B. Liquor bei Multipler Sklerose

In Tabelle 2 ist der pathologische Prozentsatz aller vier lumbalen Liquorkriterien für männliche und weibliche MS-Kranke zusammengefaßt und den von WÜTHRICH u. Mitarb. [22] gefundenen Werten gegenübergestellt.

Eiweiß und Pandy. Bezüglich Liquorprotein und Pandy-Test decken sich unsere Werte und Aussagen recht gut mit den Angaben der oben angeführten Autoren, indem die Geschlechtsverteilung des Gesamteiweißes, dargestellt in Abb. 1, bei unseren *sicheren MS-Kranken* den Mittelwert von 47 mg^o/_o für Männer und 40 mg^o/_o für Frauen ergibt, wobei vor allem der Prozentsatz pathologischer Befunde eine statistisch signifikante Geschlechtsdifferenz darstellt (eigenes Kollektiv: $\chi^2 = 4.59$, daraus $P = 0.03$; gemeinsames Kollektiv RIEDER und ARNOLD: $\chi^2 = 9.78$, daraus $P = 0.002$). Bei den *fraglichen MS-Kranken*, wo der Mittelwert für Männer 41 mg^o/_o und für Frauen 40 mg^o/_o beträgt, wird die Signifikanzgrenze nicht mehr erreicht. Einen deutlich höheren Anteil an pathologischen Werten zeigten die Männer gegenüber den Frauen auch im Pandy-Test, der bei den sicher MS-kranken Männern in 88^o/_o, bei den sicher MS-kranken Frauen in 71% pathologisch ausfiel.

Zellen. Was die Zellwerte anbelangt, können wir im Vergleich zum Eiweißgehalt ein umgekehrtes, von einigen Autoren [20] invers genanntes Verhalten feststellen, indem die Frauen hier mit 51^o/_o gegenüber den Männern mit 44^o/_o höhere pathologische Werte aufweisen.

Tabelle 2 Ausfall verschiedener Liquorkriterien im Lumballiquor bei MS

	Männer		Frauen	
Gesamtprotein	sichere MS mg%		sichere MS mg%	
eigene Untersuchung	47	% pathologisch 88		% pathologisch 59
Wüthrich u. Mitarb.	51	95	47	63
Zellen	sichere MS pro 3 mm ³		sichere MS pro 3 mm ³	% pathologisch
eigene Untersuchung	22	% pathologisch 44	18	51
Wüthrich u. Mitarb.	23	53	27	53
Kolloidkurven	MS sicher % pathologisch	MS fraglich	MS sicher % pathologisch	MS fraglich
eigene Untersuchung	96	65	92	90
Wüthrich u. Mitarb.	93	58	82	57
Pandy	MS sicher % pathologisch	MS fraglich	MS sicher % pathologisch	MS fraglich
eigene Untersuchung	88	72	71	57
Wüthrich u. Mitarb.	90	65	56	50

Kolloidkurven. Zwischen den sicher MS-kranken Männern und Frauen besteht bezüglich der pathologischen Kolloidkurven nur eine unbedeutende Differenz; bei der Gruppe der fraglich MS-Kranken überwiegen die Frauen mit 90% pathologischen Werten gegenüber den Männern mit nur 65%. Da sich hinter diesen fraglichen MS-Fällen aber vielleicht noch andere Leiden verstecken, läßt diese Inversion kaum einen verbindlichen Schluß zu.

Altersabhängigkeit des Liquorproteins. Wie schon beim Normalkollektiv haben wir auch bei den MS-Kranken versucht, eine Abhängigkeit des Liquorproteins vom Alter festzustellen; wie aber Abb. 2c und 2d zeigen, liegt eine recht gleichmäßige Verteilung vor, so daß auch hier aus unserem Probandengut keine derartige Abhängigkeit hervorgeht.

Abhängigkeit der Eiweißwerte von der Krankheitsdauer. In unserem Untersuchungsgut konnte in dieser Hinsicht weder zwischen männlichen und weiblichen noch zwischen neulich und langjährig Erkrankten ein Unterschied gefunden werden. Bei den Probanden mit einer Krankheitsdauer von 0–15 Jahren, die wir zur statistischen Erfassung in drei 5-Jahres-Gruppen einteilten, schwankte der Prozentsatz an pathologischen (über 35 mg%) Liquorproteinwerten zwischen 60 und 70% (bei WÜTHRICH u. Mitarb. [22] zwischen 50 und 60%). Da die Häufigkeitsverteilung ganz deutlich zugunsten dieser Krankengruppe (0–15 Jahre) ausfiel, kann über den späteren Verlauf (>15 Jahre) keine Aussage gemacht werden.

Diskussion

A. Liquor bei Normalen

Da trotz Berücksichtigung der neuen Erkenntnisse (genauere Proteinmeßmethode, neu erstellte Eichkurven, Erfassen der eiweißfremden reduzierenden

Stoffe) der Normalbereich für den lumbalen Liquorproteingehalt, der von RIEDER und WÜTHRICH [18] mit 17–34 mg% angegeben wurde, durch die vorliegende Untersuchung eines noch größeren Probandenguts mit den Normalwerten von 19–36 mg% praktisch bestätigt wurde, bleibt nach wie vor eine krasse Differenz bestehen zwischen dem Normalbereich, wie er in der mitteleuropäischen und amerikanischen Literatur [18] einerseits (15–35 mg%) und in der skandinavischen andererseits (Männer: 14–65 mg%, Frauen: 13–49 mg%) zu finden ist. Wir sehen uns deshalb veranlaßt, erneut [vgl. 18] auf die Möglichkeit einer geographischen Abhängigkeit der Liquoreiweißkonzentration hinzuweisen.

Wie aus dem Normbereich des lumbalen (18–35 mg%) und des suboccipitalen (15–32 mg%) Liquorproteingehalts ersichtlich ist, liegen die suboccipitalen Werte nur wenig unter den lumbalen, und wir können daher die Feststellung anderer Autoren [7], wonach der suboccipitale Normbereich etwa $\frac{1}{3}$ tiefer als der lumbale liege, nicht bestätigen. Dabei ist natürlich zu berücksichtigen, daß viele der früher gemachten Angaben zum Teil nur mit semiquantitativen Methoden erzielt wurden.

Was den lumbalen Normbereich der Zellen anbelangt, ist hervorzuheben, daß die bisher üblichen 12/3 Zellen als obere Grenze in unserem Probandengut übertroffen werden. Nimmt man anstatt des 95%-Bereichs den 90%-Bereich (was bei einer so groben Methode wie der Zellzählung durchaus zu verantworten sein dürfte), so müßten wir den Normbereich mindestens mit 0–14/3 Zellen bzw. 0–4,5 Zellen/mm³ einsetzen. Andererseits ist zu berücksichtigen, wie leicht eine Pleocytose, auch bei Abwesenheit von Blutbeimengung, provoziert werden kann. Erhöhte Zellzahlen können erfahrungsgemäß schon bei nicht ganz kunstgerechter oder bei verzögerter Punktion (Encephalographie) oder auch als Folge einer vor wenigen Tagen

schon stattgehabten Erstpunktion auftreten. Es ist durchaus möglich, daß sich einige solche Fälle in unserem Material verbergen.

Vergleichen wir unsere Ergebnisse bezüglich Pandy-Test mit denjenigen von EEG-OLOFSSON [3] (Tab. 3), so finden wir unsere eigenen Feststellungen bestätigt, indem auch aus seinem Kollektiv hervorgeht, daß der Pandy-Test bei zunehmendem Liquorprotein in erhöhtem Prozentsatz positiv wird; überdies zeigt sich auch bei seinen Probanden, daß dieser Test auch bei sonst normalem Liquor gelegentlich einfach positiv (bei EEG-OLOFSSON in 12%, bei uns in 5%) ausfallen kann, daß hingegen ein zweifach positiver Ausfall frühestens bei einem Proteingehalt über 35 mg_o zu erwarten ist.

B. Liquor bei Multipler Sklerose

Bei den sicher MS-Kranken können wir mit WÜTHRICH u. Mitarb. [22] bezüglich des lumbalen Liquorproteingehalts eine signifikante Geschlechtsdifferenz feststellen, indem auch in unserem Kollektiv die sicher MS-kranken Männer viel häufiger pathologische Eiweißwerte aufweisen als die Frauen (vgl. Tab. 2).

Wird im lumbalen Liquor nur der Proteingehalt in Betracht gezogen, so finden wir bei den sicher MS-kranken Männern in 12%, bei den Frauen in 41% normale Werte; berücksichtigt man neben dem Proteingehalt auch den Pandy-Test und die Zellzahl, so sind hinsichtlich dieser drei Kriterien die Männer in 8%, die Frauen in 18% noch normal. Die Kolloidkurven hingegen waren bei den sicher MS-Kranken fast durchweg pathologisch (vgl. Tab. 2).

Abgesehen von der Proteinelektrophorese und anderen mit höherem Arbeitsaufwand verbundenen Untersuchungen, stellen diese vier klassischen Liquorkriterien somit noch immer sehr wertvolle Hilfsmittel zur Diagnose der MS dar.

Tabelle 3 Vergleich zwischen Totalproteingehalt und Pandy (lumbal)

Totalprotein (mg%)	Pandy (N = Anzahl Probanden)						Eg-Olofsson [3]					
	Arnold											
	Total neg.			positiv			Total neg.			positiv		
	N	N	N	%	N	+	N	N	N	%	N	+
0-19	9	9	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0
20-34	135	128	7	5	7	0	123	108	15	12	15	0
35-41	27	20	7	27	6	1	83	47	36	43	30	6
42-49												

Zusammenfassung. – 1. Von 1500 Probanden aus den Jahren 1962 bis 1965 ließen sich 103 Normale und 105 Multiple-Sklerose-(MS-)Kranke aussondern, bei denen im Liquor cerebrospinalis die Normomastixreaktion, der Pandy-Test, die Zellzählung und die Gesamtproteinbestimmung mit der Kupfer-Folin-Methode vorgenommen wurden.

2. In Übereinstimmung mit früheren Angaben zeigte es sich, daß der Normalbereich für das Totalprotein im lumbalen Liquor zwischen 18 und 35 mg%, im suboccipitalen Liquor zwischen 15 und 32 mg% liegt.

3. Die im lumbalen Liquor bisher übliche Norm 0–12/3 Zellen ist eventuell auf 14/3 Zellen/mm³ zu erhöhen.

4. Bei den Normalen konnte bezüglich Totalprotein-gehalt keine statistisch signifikante Geschlechtsdifferenz festgestellt werden.

5. Auf Grund der oben angegebenen Normalbereiche weisen die sicher MS-Kranken folgende Geschlechtsdifferenz auf: Im lumbalen Liquor ist der Totalprotein-gehalt bei Männern in 90%, bei Frauen in 60% pathologisch. Bei beiden Geschlechtern sind die Zellwerte in ungefähr 40–50%, die Kolloidkurven in 90–95%, der Pandy-Test in 70–90% pathologisch.

6. Eine Altersabhängigkeit der Liquorproteinwerte ist weder bei Normalen noch bei MS-Kranken zu finden.

7. Die Diskrepanz zu einigen Angaben gewisser nordischer Autoren ist auch bei dieser Untersuchung relevant.

Summary. – 1. The normomastic reaction, the Pandy test, the cell count and the total protein determination by the Copper-Folin-method were carried out in the cerebrospinal fluid of 103 normal individuals and 105 patients with multiple sclerosis (MS) selected from 1500 test subjects seen during the period 1962–1965.

2. In agreement with former results, the normal range for total protein in lumbar fluid lies between

18 and 35 mg% and in cisternal fluid between 15 and 32 mg%.

3. The hitherto accepted norm of 0–12/3 cells in lumbar fluid should probably be raised to 14/3 cells per mm³.

4. No statistically significant sex difference could be found with respect to total protein content in normal people.

5. On the basis of the above mentioned normal ranges, the patients with definite MS showed the following sex difference: the total protein content in lumbar fluid is pathologically elevated in 90% of men, but in only 60% of women. In both sexes the cell values are pathological in about 40–50%, the colloidal curves in 90–95% and the Pandy test in 70–90%.

6. No age difference in spinal fluid protein values could be found either in normal people or in MS patients.

7. The divergences from the data of certain Scandinavian authors are maintained by this investigation.

Für Überlassung des Versuchsmaterials und Anleitung bei dessen Auswertung, insbesondere auch für die statistischen Berechnungen, bin ich Herrn Dr. H. P. RIEDER zu großem Dank verpflichtet. Ebenso danke ich Herrn PD Dr. R. WÜTH-
RICH für Anregungen und Kritik bei Durchsicht der Ergebnisse.

1. ABB L. und SCHALTENBRAND G.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 174, 199 (1956). – 2. DENCKER S. J. und ZETHRAEUS S.: Acta psychiat. scand. 36, 76 (1961). – 3. EEG-OLOFSSON R.: Acta psychiat. neurol., Suppl. 50, 43 (1948). – 4. EPSTEIN L.: Acta psychiat. scand. 22, 211 (1947). – 5. GEORGI F.: Rev. neurol. 102, 494 (1960). – 6. GEORGI F., HALL P. und MÜLLER H. R.: Bibl. psychiat. neurol. (Basel) 114, 7 (1961). – 7. HOPPE-SEYLER/THIERFELDER: Handbuch der physiologischen und pathologischen Analyse, S. 302. Springer-Verlag, Berlin 1953. – 8. IZIKOWITZ S.: Diss., Stockholm 1941. – 9. KOPP P.: Z. ges. Neurol. Psychiat. 151, 656 (1934). – 10. LUPS S. und HAAN A. M. F. H.: The cerebrospinal fluid, S. 71. Elsevier, Amsterdam 1945. – 11. MÜLLER H. R.: Dtsch. med. Wschr. 86, 1800 (1961). – 12. MÜLLER O. H., JAWORSKI A. A., SILVERMAN A. C. und

ELWOOD M. J.: Amer. J. med. Sci. 228, 510 (1954). – 13. MÜLLER-SEIFERT: Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik, hrsg. von H. v. KRESS. J. F. Bergmann, München 1959. – 14. PERSSON I.: Acta psychiat. scand. 30, 659 (1955). – 15. RIEDER H. P.: Clin. chim. Acta 4, 733 (1959). – 16. RIEDER H. P.: Med. exp. (Basel) 1, 109 (1959). – 17. RIEDER H. P.: Clin. chim. Acta 6, 188 (1961). – 18. RIEDER H. P. und WÜTHRICH R.: Klin. Wschr. 40, 1070 (1962). – 19. RIEDER H. P.: Klin. Wschr. (im Druck). – 20. SMITH H. V., HUGHES I. E. und HUNTER G.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 24, 101 (1961). – 21. TROLLE C.: Acta psychiat. scand. 23, 347 (1948). – 22. WÜTHRICH R., RIEDER H. P. und MEYER J. B.: Nervenarzt 34, 32 (1963).

